PNH – paroxysmal nokturn hemoglobinuri

GAMMAL SJUKDOM FÖRKLARAD MED NY TEKNIK

En av de mer mystiska blodsjukdomar vi känner har nu fått sin förklaring. Och återigen var det molekylärbiologerna som levererade den.

Den ökade känsligheten för komplement vid PNH beror på en somatisk mutation i PIG-A-genen. Sjukdomens varierande kliniska förlopp har nyligen beskrivits i två stora retrospektiva studier.

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) beskrevs som en klinisk entitet redan i slutet av 1800-talet då man noterat att vissa patienter med anemi tenderade att få blod i urinen efter nattens vila. Fenomenet förklarades sedermera av Ham på 1930-talet [1], som visade att erytrocyterna hos patienter med PNH tenderar att lysera i sur miljö, något som tänktes inträffa under nattens sömn då koldioxidhalten i blodet stiger. Senare visades dock att det inte var pH-förändringen i sig som förorsakade hemolysen, utan även förändringar i jonstyrka hade samma effekt.

I början av 1970-talet kunde man så härleda PNH-effekten till en abnormt ökad känslighet för komplement hos de röda blodkropparna, närmare bestämt en nedsatt aktivitet av enzymet C3-konvertas [2]. Knappt tio år senare trodde man sig ha funnit förklaringen till C3-konvertasdefekten. Man visade då att patienter med PNH saknade DAF (decay accelerating factor), ett membranbundet protein med uppgift att reglera just C3-konvertas [3]. Problemet var bara att man redan på 1950-talet visat att patienter med PNH saknade acetylkolinesteras på sina erytrocyter. Då detta enzym inte har någon känd effekt på komplement var det svårt att förklara sambandet mellan de två fynden.

Författare

ROBERT HAST
docent, överläkare, hematologsektionen, medicinska kliniken, Danderyds sjukhus.

Gåtan fick sin lösning när det visades att DAF och acetylkolinesteras använder samma »ankare», glykosylfosfatidylinositol (GPI), för att fästa på cellens yta, och att det var detta ämne som saknades vid PNH [4].

Bristen på DAF kunde dock enligt flera forskare inte ensamt förklara den stundvis kraftiga hemolysen vid PNH. Först sedan Holguin och medarbetare [5] lyckats isolerad ytterligare ett protein som använder GPI-ankaret och med förmåga att hämma komplementets lytiska effekt, nämligen MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis), hade hemolysen vid PNH fått en tillfredsställande förklaring.

Med utvecklingen av ny teknik på 1990-talet blev det möjligt att syntetisera GPI, och inom några år hade man visat att bildningen av GPI styrs av en gen lokaliserad på X-kromosomen [6] och att denna gen, PIG-A, är somatiskt muterad hos patienter med PNH [7]. Sjukdomen har därmed fått sin molekylärbiologiska förklaring, även om det ännu inte medfört några terapeutiska framsteg. Man vet idag att det är många olika membranbundna proteiner som nyttjar GPI-ankaret och som följaktligen saknas vid PNH. Detta förhållande kan utnyttjas diagnostiskt (Faktaruta 1).

Klinisk bild och förlopp

PNH uppfattas idag som en hematopoetisk stamcellssjukdom, då det visat sig att bristen på GPI inte är begränsad till erytrocyterna, utan även drabbar leukocyter, trombocyter och troligen även benmärgens stamceller. Detta förhållande är sannolikt bakgrunden till det länge kända sambandet mellan PNH och aplastisk anemi. Två stora retrospektiva studier har nyligen publicerats, vilka på ett bra sätt beskriver sjukdomens förlopp. Socié och medarbetare [8] studerade 220 patienter med PNH som diagnostiserats i Frankrike mellan 1950 och 1995, medan Hillmen och medarbetare [9] följde upp 80 patienter som diagnostiserats mellan 1940 och 1970 på Hammersmiths sjukhus i London. I båda studierna krävdes för diagnos att patienterna hade ett positivt Hams test, förutom övriga kliniska och laboratoriemässiga tecken på PNH.

FAKTARUTA 1

PNH bör misstänkas vid oförklarade tillstånd med:

- kronisk hemolys, med eller utan hemoglobinuri
- aplastisk anemi
- järnbristanemi, med hemosiderinuri
- trombosbenägenhet, särskilt Budd-Chiaris syndrom
- akuta smärtor i buk eller rygg

Stöd för diagnosen PNH fås genom att visa att:

- CD 55 (DAF) eller CD 59 (MIRL) saknas på erytrocyter och leukocyter
- erytrocyterna är känsliga för komplementmedierad lys (Hams test)
- CD 48 saknas på lymfocyter, CD 14 på monocyter, CD 16a på granulocyter

PNH är en sällsynt sjukdom som huvudsakligen drabbar vuxna. Några säkra incidenssiffror finns inte, men antalet nyupptäckta fall av PNH i Sverige torde inte överstiga 5 à 10 per år. Sjukdomen är något vanligare i de yngre åldrarna. I den engelska undersökningen var medianåldern vid diagnos 42 år och i den franska 33 år. Den förväntade överlevnadstiden efter tio år varierade från 50 till 71 procent [8-10]. Faktorer som talade för en sämre prognos var förekomst av tromboemboliska komplikationer, samt utveckling av pancytopeni, myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut leukemi [8, 9].

Inte mindre än var tredje patient drabbades någon gång under sjukdomsförloppet av venösa tromboser – antingen i de djupa venerna i benen, levervenen eller i CNS. Risken för att utveckla MDS eller akut leukemi hade tidigare uppskattats till knappt 3 procent, vilket stämmer väl med resultatet i den franska studien, där 5 procent av patienterna utvecklade MDS och 1 procent fick akut leukemi.

En intressant observation var att man i den engelska undersökningen fann att 15 procent av patienterna gick i spontan

FAKTARUTA 2

Sammanfattande karakteristik av PNH

- Sällsynt form av förvärvad hematopoetisk stamcellssjukdom, kännetecknad av kronisk hemolytisk anemi med eller utan hemoglobinuri.
- I de flesta fall ses måttlig neutropeni och/eller trombocytopeni.
- Omkring en tredjedel av fallen debuterar som aplastisk anemi.
- Somatisk mutation i PIG-A-genen i en av de multipotenta hematopoetiska stamcellerna.
- Den genetiska förändringen ger upphov till en klon abnorma celler, som saknar det sk GPI-ankaret.
- Bland membranbundna proteiner som normalt använder GPI för att fästa vid cellytan finns MIRL (CD59), DAF (CD55) och acetylkolinesteras.
- Brist på MIRL och DAF leder till en abnorm känslighet för komplement och lys av olika blodkroppar.
- Allvarliga tromboemboliska komplikationer är inte ovanliga, liksom recidiverande infektioner och oklara akuta buksmärtor.
- Behandlingen är i de flesta fall konservativ och symtomatisk, framförallt ges kortikosteroider och blodtransfusioner.
- Antikoagulantia profylaktiskt till patienter med trombosbenägenhet.
- Benmärgstransplantation övervägs hos yngre patienter med dåliga prognosindikatorer.
- Medianöverlevnaden är mer än 10 år. Många patienter lever längre än 25 år, och spontana remissioner är inte ovanliga.
- Bland sjukdomsrelaterade dödsorsaker kan nämnas levervenstrombos (Budd-Chiaris syndrom) (21 procent), tromboser eller blödningar i CNS (25 procent), bakteriella infektioner (17 procent), utveckling av akut leukemi eller myelodysplastiskt syndrom (5 procent).

remission, dvs blodvärdena normaliserades och Hams test konverterade till negativt värde. Detta noterades även i den franska studien i några fall. I båda studierna drog man slutsatsen att PNH är en kronisk sjukdom med ett i huvudsak indolent förlopp, som dock på sikt begränsar patienternas livslängd. Man betonade i båda studierna betydelsen av att analysera olika prognosfaktorer inför ett eventuellt beslut att göra benmärgstransplantation. Idag rekommenderas denna behandling enbart till yngre patienter med tromboemboliska komplikationer eller andra tecken på dålig prognos.

Sambandet bekräftades

Sambandet mellan PNH och aplastisk anemi bekräftades i båda studierna. Benmärgssvikten betingas sannolikt av en ökad känslighet för komplement hos de hematopoetiska stamcellerna. Hos ungefär var tredje patient debuterade sjukdomen som en aplastisk anemi, men det var sällan Hams test var positivt på det stadiet. Diagnosen PNH kunde säkerställas först efter det att den aplastiska anemin behandlats framgångsrikt med immunsuppressiv behandling eller anabola steroider. PNH-utveckling sågs däremot inte efter benmärgstransplantation, vilket stöder tanken att PNH-defekten finns redan under den aplastiska fasen.

I den franska studien var debut av aplastisk anemi före PNH-diagnosen märkligt nog ett gynnsamt prognostiskt tecken. Bland övriga PNH-patienter noterades i båda studierna en mer eller mindre uttalad pancytopeni redan vid diagnostillfället i nära två tredjedelar av fallen. Hos dessa utvecklade ca 15 procent benmärgsaplasi någon gång under sjukdomsförloppet.

När skall PNH misstänkas?

PNH bör misstänkas i alla fall av oförklarad kronisk hemolys, framför allt de med en tendens till neutropeni och trombocytopeni (Faktaruta 2). Den klassiska nokturna hemoglobinurin är inget konstant fynd, till skillnad från hemosiderinuri. Inte sällan förloras så mycket järn via urinen att patienten kan utveckla manifest järnbrist. Därför bör PNH övervägas även vid utredning av sideropen anemi. Vidare bör alla patienter med idiopatisk aplastisk anemi följas med avseende på senare PNH-utveckling, särskilt de som svarar bra på immunsuppressiv behandling.

PNH bör även misstänkas hos patienter med oförklarad benägenhet att drabbas av venösa tromboser, speciellt då trombosen har en ovanlig lokalisering, t ex Budd-Chiaris syndrom (leverventrombos) eller tromboser inom CNS hos yngre patienter. Också vid akuta tillstånd med svåra oklara buk- eller ryggsmärtor är PNH en viktig differentialdiagnos. Mekanismen bakom dessa smärttillstånd är okänd, men möjligen rör det sig om en lokal ischemi.

Tidigare krävdes ett positivt Hams test för att sätta diagnosen PNH, men detta kan vara svårt att få utfört i Sverige idag. Man kan nu istället använda flödescytometri (FACS-analys) för att undersöka om de membranprotein som använder GPI-ankaret saknas på blodkropparnas yta (Faktaruta 1). Det är då viktigt att känna till att uttrycket av PNH-defekten uppträder hos endast en mindre del av blodcellerna och att uttrycket kan variera mellan olika typer av blodkroppar. Det är därför klokt att undersöka både erytrocyter och leukocyter. Även trombocyterna kan uppvisa brist på olika GPI-ankrade proteiner, men detta saknar idag praktisk betydelse vid diagnostiken av PNH.

Kontroll på specialistmottagningar

Patienter med PNH bör kontrolleras på specialistmottagningar, på grund av risken för olika typer av svåra somatiska komplikationer. Hos yngre patienter med dåliga prognosfaktorer bör man alltid överväga benmärgstransplantation. Någon annan kurativ behandling finns inte idag. Symtomatisk behandling med kortikosteroider eller anabola steroider kan minska graden av hemolys vid akuta skov. De flesta patienter behandlas konservativt, vilket i praktiken betyder att man ger blodtransfusioner på strikt indikation. Hos patienter med kraftig hemosiderinuri och tecken på järnbrist kan behandling med peroralt järn minska behovet av blodtransfusioner.

Profylaktisk behandling med antikoagulantia bör övervägas vid dokumenterad trombosbenägenhet. Det anses vidare klokt att ha en försiktig inställning till operationer av patienter med PNH, då risken för komplikationer är betydande.

Referenser

1. Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. N Engl J Med 1937; 217: 915-7.
2. Logue GL, Rosse WF, Adams JP. Mechanisms of immune lysis of red blood cells in vitro. I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes. J Clin Invest 1973; 52: 1129-37.
3. Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen F. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein decay-accelerating factor. Proc Nat Acad Sci USA 1983; 80: 5066-70.
4. Medof ME, Walter EI, Roberts WL, Haas R, Rosenberry TL. Decay accelerating factor of complement is anchored to cells by a C-terminal glycolipid. Biochemistry 1986; 25: 6740-7.
5. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterisation of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 1989; 84: 7-17.
6. Miyata T, Junji T, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. Science 1993; 259: 1318-20.
7. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, ▶

ANNONS

Endo Y, Fujita T et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993; 73: 703-11.
8. Socié G, Mary JY, De Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. Lancet 1996; 348: 573-7.
9. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333: 1253-8.
10. Fujioka S, Takayoshi T. Prognostic features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome in Japan. Acta Haematol Japan 1989; 52: 1386-94.

Summary

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH); an old disease elucidated with a new technique.

Robert Hast.

Läkartidningen 1997; 94: 4323-6.

The review outlines developments in research on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). The disease is due to a somatic mutation of the PIG-A gene. This results in deficiency of the protein, GPI (glucosyl phosphatidyl inositol), which serves as an anchor for several membrane-bound proteins including MIRL (CD59; membrane inhibitor of reactive lysis) and DAF (CD55; decay accelerating factor). The absence of these proteins results in increased cellular sensitivity to complement-mediated lysis, affecting not only red cells, leukocytes and platelets, but also haemopoietic stem cells. This explains the often complex clinical picture in PNH (haemolysis, pancytopenia and increased thrombotic predisposition), and the well known relationship between PNH and aplastic anaemia.

Correspondence: Associate Professor Robert Hast, Department of medicine, Danderyd Hospital, S-182 88 Danderyd.

Varning för felaktig användning av bilbarnstol

Oväntad risk för strypning

En ettårig pojke somnade och gled därvid ner i sin bilbarnstol så att stolens bälte kom att komprimera pojkens hals. Strypningen föranledde en längre medvetslöshet, men slutade ändå lyckligt. Föräldrar uppmanas att endast använda bilbarnstol med grenband, särskilt vid »framåtvänd» montering.

En drygt ettårig pojke satt i en bilbarnstol som var monterad i den mellersta stolsraden i familjens minibuss. Gossen somnade och sedan föräldrarna uträttat ett kortare ärende fann man honom vid återkomsten till bilen okontaktbar, blå och livlös. Han hade då glidit ner i stolen. På grund av att stolen inte var monterad på sedvanligt »bakåtvänt sätt», och eftersom han inte hade något grenband som höll honom kvar i stolen kunde glidningen fortsätta ned mot golvet. Han blev därvid hängande i bältet, som kom att komprimera halsen. Fadern genomförde återupplivningsåtgärder (hade gått Röda kors-kurs).

Gossen infördes så småningom, fortfarande okontaktbar, till sjukhus.

Vid ankomsten företedde han en tvärförlöpande rodnad med ytlig hudblödning på halsens framsida, samt uttalade petekiala hudblödningar i ansiktet och på halsen ovan strypmärket. Han reagerade med avvärjningsrörelser på smärta. För övrigt var neurologstatus utan anmärkning, liksom andning och cirkulation.

Blodgasanalys, inom en halvtimme efter episoden, visade på betydande metabolisk acidos med basöverskott -10,8. Datortomografi av skallen visade inget patologiskt.

Efter 5–6 timmar fick han åter kontakt med omgivningen och repade sig därefter snabbt från händelsen. Vid kontroll en månad senare var hans neurologstatus helt normalt.

Barnstolar i baksätet allt vanligare

Denna skademekanism har tidigare rapporterats endast anekdotiskt [T Turbell, Statens Väg-och Trafikinstitut pers medd, 1977]. I en genomgång av ett svenskt 10-årsmaterial av kvävningsolyckor med dödlig utgång [1] finns inte några fall av denna typ beskrivna, vilket torde indikera att risken för dessa skadehändelser varit låg. Till detta har sannolikt det förhållandet bidragit att bilbarnstol tidigare nästan alltid monterats bakåtvänd i framsätet, varvid en nedåtglidning förhindras av framsätets ryggstöd. Med den ökade användningen hos flerbarnsfamiljer av barnstolar i baksätet, både i vanliga bilar och minibussar, finns risken att händelser som den här beskrivna blir vanligare. Särskilt småbarn har visat sig ha svårigheter att själva ta sig ur en strypsituation [1]. I ett fall som detta synes marginalen mellan liv och död ha varit smal och faderns kunskap i återupplivning kan ha bidragit till den lyckliga utgången.

Grenband rekommenderas

Det synes viktigt att uppmärksamma föräldrar på denna nedglidningsrisk och vi vill starkt rekommendera användning av bilbarnstol med grenband (vilket inte alla bilbarnstolar på marknaden har), för att minska risken för händelser som denna. Nya ECE-reglementet nr 44 kommer i framtiden att kräva att stolen skall vara försedd med grenband för att godkännas för framåtvänd montering.

Författare

ULF BJÖRNSTIG
docent, tf lektor, institutionen för kirurgi, Umeå universitet, och Olycksanalysgruppen, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ANDERS ERIKSSON
professor, institutionen för rättsmedicin, Umeå universitet, och överläkare,

STEFAN HOLM
avdelningsläkare, barn- och ungdomskliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Referens

1. Flobecker P, Ottosson J, Johansson L, Hietala MA, Gezelius C, Eriksson A. Accidental deaths from asphyxia. Am J Forensic Med Pathol 1993; 14: 74-9.